

ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРАЗИФЕНА

И.Р. САЛГИРИЕВ

соискатель

М.Б МУСАЕВ

доктор ветеринарных наук

*Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии
им. К.И. Скрябина,*

117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28, e-mail: vigis@ncport.ru

Изучены фармакотоксикологические свойства комплексного антигельминтика празифена в форме пасты с содержанием фенбендазола и празиквантела. Установлена ЛД₅₀ празифена, равная 7500 мг/кг. Празифен не оказал отрицательного воздействия на неповрежденную кожу крыс. Препарат обладает слабовыраженной кумуляцией.

Ключевые слова: лошади, празифен, паста, токсичность.

Практика показывает, что лошади часто инвазированы параскаридами, альфортиями, делафондиями, стронгилюсами, трихонематидами, оксиуридами, *Anoplocephala magna*, *A. perfoliata*, *Paranoplocephala mamillana*. Нередко встречается смешанная инвазия, чем усугубляется заболевание [3–5].

В связи проблемой профилактики и лечения лошадей болезнями, вызванными гельминтозами, в 2007 г. в ВИГИСе разработана рецептура антигельминтной пасты против основных гельминтозов лошадей – празифен[®], содержащая в качестве действующих веществ две субстанции – фенбендазол и празиквантел, значительно расширяющие спектр антигельминтного действия. Установлена терапевтическая доза празифена при цестодозах и нематодозах лошадей, равная 1,0/10,0 мг/кг соответственно по ДВ празиквантелу и фенбендазолу [9, 11]. Празифен в терапевтической дозе проявил высокую эффективность при основных гельминтозах лошадей [10].

Целью нашей работы было изучение острой токсичности и кумулятивных свойств празифена, которые необходимы для внедрения его в ветеринарную практику.

Материалы и методы

Острую токсичность празифена изучали по Методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ [8]. Опыты проводили на 30 белых крысах-самцах массой тела 180–220 г и 60 белых мышках-самцах массой 18–22 г.

Пасту празифена вводили белым крысам и мышам однократно в желудок с помощью специального зонда. На каждую дозу было использовано по 10 мышей и 6 крыс. В течение 14 сут за животными проводили наблюдения, при этом учитывали общее состояние, прием корма и воды, состояние шерстного покрова, поведение и активность животных. Для расчёта средней смертельной дозы использовали метод пробит-анализа Личфильда и Уилкоксона [2].

Параметры острой накожной токсичности определяли на 12 белых крысах-самцах массой 250–300 г. Животных разделили на 2 группы (под-

опытная и контрольная). Перед нанесением препарата животным выстригали участок размером 2 x 4 см в области холки вогнутыми ножницами, так чтобы крысы не смогли слизывать препарат.

Подопытным животным пасту празифена наносили в дозе 7500 мг/кг по препарату. После нанесения пасты празифена на кожу животных рассаживали в отдельные клетки на сутки, чтобы избежать потери препарата.

Проявление симптомов интоксикации оценивали в течение двух недель. Учитывали прием корма, воды и общее состояние животных.

Раздражающее действие празифена на кожу в дозе 7500 мг/кг определяли одновременно по установлению параметров накожной токсичности.

Первичную реакцию кожи оценивали сразу после нанесения препарата, далее через 1, 2, 24, 48 и 72 ч. Наблюдали за возможным покраснением, проявлением отёка и его интенсивности, эритемы, язв и трещин и т. д. согласно «Методическим указаниям к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны» (1980).

Кумулятивные свойства празифена изучали методом Кагана, Станкевича [6] на 30 белых крысах-самцах массой 180–200 г, которых разделили на подопытную (n = 20) и контрольную (n = 10) группы. Пасту празифена вводили крысам подопытной группы с помощью желудочного зонда ежедневно в нарастающих дозах $\frac{1}{4}$ и $\frac{1}{2}$ от ЛД₅₀ (7500 мг/кг по массе препарата), до того момента, когда в живых останется 50 % животных. Контрольным животным вводили дистиллированную воду, равную по объёму препарата. До и после введения препарата проводили наблюдения за животными, обращая внимание на их внешний вид: опрятность, гладкость и блеск волосяного покрова; состояние и поведение. Животных каждый день взвешивали, учитывали количество погибших. Подсчитывали среднюю смертельную и хроническую дозу исходя из суммирования дробных доз. Кумулятивные свойства препарата определяли на основании количественного показателя – коэффициента кумуляции, который рассчитывали по формуле:

$$K_{\text{кум}} = \frac{\text{ЛД}_{50} \text{ (хроническая)}}{\text{ЛД}_{50} \text{ (острая)}}$$

(т. е. это отношение суммарной дозы вещества, вызывающей гибель 50 % животных, к дозе, вызывающей 50 % гибели животных при однократном введении).

Результаты и обсуждение

При установлении параметров острой токсичности празифен вводили в желудок животным двух видов: белым мышам и белым крысам в диапазоне доз 5000–7500 мг/кг. Введение препарата в этих дозах не приводило к изменению поведения и общего состояния подопытных животных. Они сохраняли обычную двигательную активность, охотно потребляли корм и воду.

При пероральном введении празифена белым мышам и крысам не удалось установить параметры острой токсичности, так как подопытные животные не погибали даже от дозы 7500 мг/кг по массе препарата (ДВ 187,5/1875 мг/кг соответственно по празиквантелу и фенбендазолу). В большей дозе ввести празифен не было возможным из-за большого объёма препарата. В связи с этим, в качестве ЛД₅₀ условно приняли дозу празифена, равную 7500 мг/кг по массе препарата, а по действующим веществам 187,5/1875 мг/кг соответственно по празиквантелу и фенбендазолу.

На основании полученных данных можно сделать вывод о безопасности препарата.

Согласно полученным данным дозу 7500 мг/кг для белых мышей и крыс можно считать максимально переносимой. Празифен относится к IV классу малоопасных веществ по степени воздействия на организм при введении в желудок [7].

По результатам острой кожной токсичности доза 7500 мг/кг была максимально возможной для нанесения на неповрежденную кожу крыс, следовательно, празифен относится к IV классу малоопасных веществ (табл.1).

1. Влияние празифена на кожу крыс

Критерий оценки раздражающего действия	Наличие или отсутствие (+ /-)
Эритема	–
Увеличение кожной складки	–
Трещины, изъязвления и т.д.	–

Празифен не оказал отрицательного воздействия на неповрежденную кожу крыс. Через две недели после нанесения пасты празифена выстриженный участок в области холки полностью покрылся здоровым шерстным покровом.

Часто химические соединения обладают низкой токсичностью, а при многократном введении животным в малых дозах могут накапливаться в организме и затем оказывать неблагоприятные воздействия. Суммарная пороговая доза празифена составила 83760 мг/кг по массе препарата. 50%-ную гибель животных наблюдали через 34 сут после начала дачи препарата (табл. 2).

2. Кумулятивные свойства празифена

Число животных в группе	Доза препарата		Дни дачи препарата до гибели 50 % животных	Суммарная доза празифена, введенная животным до 50%-ной гибели, мг/кг
	от ЛД ₅₀	по массе, мг/кг		
20	1/4	1850	12	22200
19	1/4	1850	7	12950
17	1/4	1850	6	11110
16	1/2	3750	4	15000
14	1/2	3750	4	15000
12	1/2	3750	2	7500
Итого			34	83760

К кум = 11,17 по массе.

Таким образом, по принятой классификации химических веществ [7] празифен относится к группе веществ, обладающих слабовыраженной кумуляцией, т. к. коэффициент кумуляции равен 11,17/10,85 по празиквантелу и фенбендазолу.

Литература

1. Айтуганов Б.Е. Эпизоотология и усовершенствование терапии нематодозов лошадей при табунном содержании в условиях Западного Казахстана: Дис. ... канд. вет. наук. – М., 2007. – 179 с.
2. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Медгиз, 1963. – 152 с.

3. *Большакова В.А.* Нематодозы пищеварительного канала лошадей Республики Саха (Якутия) и усовершенствование мер борьбы с ними: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1994. – 25 с.
4. *Бундина Л.А.* Пробстмариоз лошадей в Европейской части России: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1994. – 24 с.
5. *Двойнос Г.М.* Стронгилиды (Nematoda: Stronygidae) домашних и диких лошадей: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Киев, 1993. – 39 с.
6. *Каган Ю.С., Станкевич В.В.* Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. – Уфа, 1984. – С. 48–49.
7. *Медведь Л.И., Каган Ю.С., Спыну Е.И.* Пестициды и проблемы здравоохранения // Вестник Всес. хим. о-ва им. Менделеева. – 1968, Вып. 13, № 3. – С. 263–271.
8. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств, одобренные фармакологическим комитетом Минздрава России (протокол № 8 от 3 июля 1997) и утвержденные Минздравом России 18 декабря 1997.
9. *Мусаев М.Б., Шумакович И.Е., Архипов И.А.* Испытание празифена при основных гельминтозах лошадей // Рос. паразитол. журнал. – 2009. – № 2. – С. 105–108.
10. *Мусаев М.Б., Шумакович И.Е., Архипов И.А.* Эффективность празифена при основных гельминтозах лошадей // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2010. – Вып. 11. – С. 299–302.
11. *Мусаев М.Б., Берсанова Х.И., Джамалова А.З. и др.* Комиссионное испытание празифена при основных гельминтозах лошадей // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2011. – Вып. 12. – С. 343–345.

Pharmacotoxicological properties of prazifen

I.R. Salgiriev, M.B. Musaev

Pharmacotoxicological properties of complex anthelmintic prazifen in the form of paste with fenbendazole and praziquantel are investigated. LD₅₀ of prazifen is 7500 mg/kg. Prazifen did not render negative influence on the skin of rats. The preparation has feebly marked cumulation.

Keywords: horses, prazifen, paste, toxicity.